

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-159691

(43)Date of publication of application : 13.06.2000

(51)Int.Cl.

A61K 47/10
A61K 9/20
A61K 47/16
A61K 47/26
A61K 47/28
A61K 47/46

(21)Application number : 11-266414

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 21.09.1999

(72)Inventor : YAGI SHINOBU

NAKAGAWA YASUO

MAKI TORU

NISHIMURA KAZUO

(30)Priority

Priority number : 10265964 Priority date : 21.09.1998 Priority country : JP

(54) SOLID PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a subject preparation simply masking an unpleasant taste such as a bitter taste by combining menthol and a specific sweetener with a component having the unpleasant taste.

SOLUTION: This preparation comprises (A) a component having an unpleasant taste (e.g. aspirin or acetaminophen), (B) menthol (preferably L- and DL- menthol) and (C) a sweetener selected from the group consisting of a stevia extract, aspartame, glycyrrhizinic acid, saccharin and sucralose.

Preferably either one of the stevia extract, the glycyrrhizinic acid and the saccharin is combined and mixed with the aspartame or the sucralose as the component C to give a remarkable masking effect.

The glycyrrhizinic acid and the saccharin contain their salt. Preferably the salt of the former is dipotassium glycyrrhizinate and the salt of the latter is a sodium salt. Preferably 0.2-10 pts.wt. component C is mixed with 1 pt.wt. component B.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-159691

(P2000-159691A)

(43) 公開日 平成12年6月13日 (2000.6.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 47/10		A 6 1 K 47/10	
9/20		9/20	
47/16		47/16	
47/26		47/26	
47/28		47/28	
審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-266414	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成11年9月21日 (1999.9.21)	(72) 発明者	八木 しのぶ 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平10-265964	(72) 発明者	中川 泰緒 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
(32) 優先日	平成10年9月21日 (1998.9.21)	(74) 代理人	100074114 弁理士 北川 富造
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 経口用固形製剤

(57) 【要約】

【課題】 苦味などの不快な味が簡易にマスキングされた経口用固形製剤を提供すること。

【解決手段】 (a) 不快な味を有する成分、(b) メントール、並びに (c) ステビア抽出物、アスパルテーム、グリチルリチン酸またはその塩、サッカリンまたはその塩、およびスクラロースからなる群より選ばれる1種または2種以上の甘味剤、を含有することを特徴とする経口用固形製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 不快な味を有する成分、(b) メントール、並びに(c) ステビア抽出物、アスパルテーム、グリチルリチン酸、サッカリンおよびスクラロースからなる群より選ばれる1種または2種以上の甘味剤、を含有することを特徴とする経口用固形製剤。

【請求項2】 甘味剤がステビア抽出物およびアスパルテームの混合物である請求項1記載の経口用固形製剤。

【請求項3】 甘味剤がステビア抽出物およびスクラロースの混合物である請求項1記載の経口用固形製剤。

【請求項4】 甘味剤がグリチルリチン酸およびアスパルテームの混合物である請求項1記載の経口用固形製剤。

【請求項5】 甘味剤がグリチルリチン酸およびスクラロースの混合物である請求項1記載の経口用固形製剤。

【請求項6】 甘味剤がサッカリンおよびアスパルテームの混合物である請求項1記載の経口用固形製剤。

【請求項7】 甘味剤がサッカリンおよびスクラロースの混合物である請求項1記載の経口用固形製剤。

【請求項8】 不快な味を有する成分がニコチン酸アミド、アスコルビン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、鉄化合物、カフェイン、アセトアミノフェン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸メクリジン、塩酸メチルエフェドリン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸カルビノキサミン、リン酸ジヒドロコデイン、ウルソデオキシコール酸、センブリ、ゲンチアナ、ショウキョウまたはホップである請求項1～7のいずれか記載の経口用固形製剤。

【請求項9】 口腔内速崩壊錠、口腔内速溶解錠、チュアブル錠、トローチ剤、ドロップ剤、顆粒剤または散剤である請求項1～8のいずれか記載の経口用固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、苦味などの不快な味が簡易にマスキングされた経口用固形製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】経口用固形製剤の分野において、苦味などの不快な味をマスキングする技術としては、甘味剤や香料の配合や錠剤にしてフィルムコーティングや糖衣を施すなどの方法があった。

【0003】しかしながら、苦味などの不快な味を有する薬物を含有させて口腔内速崩壊錠やチュアブル錠などを製造した場合には、フィルムコーティングや糖衣は意味をなさず、また、甘味剤や香料の配合によっては充分に不快な味をマスキングすることはできなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】そこで、苦味などの不快な味を有する薬物を含有させて口腔内速崩壊錠やチュアブル錠などを製造した場合に、口中に蔓延する不快な

味を簡易にマスキングする技術の開発が待たれていた。

【0005】本発明は、苦味などの不快な味を簡易にマスキングした経口用固形製剤を提供することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、不快な味を有する薬物に対して一定量のメントールおよび特定の甘味剤を配合することにより、苦味などの不快な味が著しく減殺されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、(a) 不快な味を有する成分、(b) メントール、並びに(c) ステビア抽出物、アスパルテーム、グリチルリチン酸、サッカリンおよびスクラロースからなる群より選ばれる1種または2種以上の甘味剤、を含有することを特徴とする経口用固形製剤である。

【0008】本発明における不快な味とは、いわゆる苦味に限らず、辛味、エグ味、渋味、収斂味など、口中に蔓延することにより服用感の悪化を招く味であれば特に限定されるものではない。この様な不快な味を有する成分としては、アスコルビン酸カルシウム、アスピリン、アセトアミノフェン、アミノフィリン、イブプロフェン、ウルソデオキシコール酸、エノキサシン、エリスロマイシン、塩化ベルベリン、塩酸アルプレノロール、塩酸エチレフリン、塩酸キニーネ、塩酸クロブチノール、塩酸クロルプロマジン、塩酸クロルヘキシジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジルチアゼム、塩酸タランピシリン、塩酸チクロピジン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸パカンピシリン、塩酸パパベリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸フェニレフリン、塩酸フルスルチアミン、塩酸プロプラノロール、塩酸プロメタジン、塩酸ベンジダミン、塩酸メクリジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ラニチジン、塩酸ロペラミド、カフェイン、グアイフェネシン、グアヤコールスルホン酸カリウム、クエン酸イソアミニル、クエン酸カルベタペンタン、クラリスロマイシン、クロラムフェニコール、クロルジアゼポキシド、ケトプロフェン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、ジアゼパム、ジギトキシン、ジクロフェナクナトリウム、ジプロフィリン、シメチジン、ジメンヒドリナート、臭化プロバンテリン、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、ステアリン酸エリスロマイシン、スピロラクトン、スルピリン、セファクロル、タンニン酸オキセラジン、テオフィリン、テガフル、トラネキサム酸、トルメチンナトリウム、ニコチン酸アミド、バルプロ酸ナトリウム、パントテン酸カルシウム、ビタミンB1（例えば、硝酸チアミン、フルスルチアミンなど）、ビタミンB2（例えば、リボフラビン、酪酸リボフラビンなど）、ビタミンB6（例えば、塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサルなど）、鉄化合物（例えば、ピロリン酸第二鉄、フマル酸

第一鉄など)、フェノバルビタール、フルフェナム酸、ブロムワレリル尿素、ホパンテン酸カルシウム、マレイン酸カルビノキサミン、マレイン酸クロルフェニラミン、カフェイン、メキタジン、リドカイン、硫酸キニジン、リン酸ジヒドロコデイン、リン酸ジメモルファン、生薬(例えば、オウレン、ゲンチアナ、コウボウ、ショウキョウ、センブリ、ダイオウ、ホップなど)などが挙げられる。これらの不快な味を有する成分は、1種配合されていてもよく、また2種以上配合されていてもよい。

【0009】本発明のメントールとしては、L-メントールおよびD-L-メントールが好ましい。

【0010】メントールの配合量は、配合する不快な味を有する成分の種類と量を特定すれば自ずとその下限値が定まってくるものであり、また、メントール自体が強い刺激性を有するため、その配合量には上限がある。通常、製剤中0.1~5重量%である。

【0011】本発明の甘味剤としては、高甘味度の甘味剤が好ましく、このような甘味剤としては、例えば、ステビア抽出物、アスパルテム、グリチルリチン酸、サッカリンおよびスクラロースが挙げられる。ここで、グリチルリチン酸およびサッカリンには塩が含まれ、グリチルリチン酸の塩としてはグリチルリチン酸二カリウムが好ましく、サッカリンの塩としてはナトリウム塩が好ましい。

【0012】これらの甘味剤は、単独で配合してもよく、2種以上を組み合わせることで配合してもよい。特に、ステビア抽出物、グリチルリチン酸、サッカリンのいずれか1種とアスパルテムまたはスクラロースを組み合わせることで配合した場合のマスクング効果は、甘味剤を単独で配合した場合あるいは他の甘味剤の組み合わせによる場合よりも顕著なマスクング効果を発揮する。

【0013】ここで、ステビア抽出物としては天然のステビア抽出物の他にこれらの糖転移物も含まれ、例えばリバウディオサイドA、リバウディオサイドB、リバウディオサイドC、リバウディオサイドD、リバウディオサイドEおよび α -グルコシルステビオンドが挙げられる。

【0014】アスパルテム、グリチルリチン酸(グリチルリチン酸のカリウム塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩など)、サッカリン(サッカリンのナトリウム塩、アンモニウム塩など)は、甘味剤または矯味剤として一般に用いられているものである。

【0015】スクラロースとは、ショ糖由来の甘味剤でショ糖のハロゲン化によって得られる4, 1', 6'-トリデオキシ-4, 1', 6'-トリクロローガラクト

スクロースである。

【0016】本発明の甘味剤の配合量は、メントール1重量部に対して通常0.1~20重量部であり、薬物の不快な味を十分にマスクングし、かつ、メントールの刺激を緩和するという点では、0.2~10重量部が好ましい。ここに規定する甘味剤の配合量は必要十分量を掲げたものであって、通常の賦形剤の用途で規定量以上の甘味剤を配合しても本発明の効果が特に損なわれるものではない。

【0017】

【発明の実施の形態】本発明の不快な味のマスクング技術は、口中で崩壊または溶解し、口中に苦味など薬物の不快な味が蔓延する経口用固形製剤であればその剤形に特に限定されることなく適用できる。このような経口用固形製剤としては、例えば口腔内速崩壊錠、口腔内速溶解錠、チュアブル錠、トローチ剤、ドロップ剤、口中で速やかに崩壊または溶解する顆粒剤若しくは散剤が挙げられる。

【0018】本発明の口腔内速崩壊錠または口腔内速溶解錠とは、口腔内で速やかに崩壊または溶解する性質を有する錠剤である。これらは、例えば、不快な味を有する成分およびステビア抽出物などの甘味剤をマンニトールのような糖アルコール、結晶セルロース、クロスボビドンのような崩壊剤などと共に混合し、流動層造粒して得られた顆粒にメントールを添加混合して圧縮成型することにより製造することができる。

【0019】本発明のチュアブル錠は、チュアブル錠を製造する一般的な方法により製造することができるが、例えば、不快な味を有する成分および甘味剤を含有する賦形剤を混合、造粒、乾燥した後メントールを添加混合して得られた顆粒を咀嚼するに適した硬度となるように圧縮成型することにより製造することができる。トローチ剤やドロップ剤もこれらを製造する一般的な方法により製造することができる。

【0020】さらに、本発明の効果を損なわない範囲で、乳糖、デンプン、結晶セルロース、糖アルコールなどの賦形剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースカルシウムなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、香料、色素および矯味剤などを適宜に配合することができる。

【0021】

【実施例】以下に実施例、比較例および試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

【0022】(実施例1~9)

【0023】

【表1】

実施例 1～9		1	2	3	4	5	6	7	8	9
処方 (g)	無水カフェイン	75	75	75	75	75	75	75	75	75
	Ｌ－メントール	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	ステビア	5	10			5				
	リカルボン酸ナトリウム			5		5				
	リカルボン酸二ナトリウム				5	5				
	アスカルベート						5	10		5
	スクラロース								2	2
	マンニトール	356	351	356	356	346	356	351	359	354
	トウモロコシデンプン	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	ヒドロキシプロピルセルロース	54	54	54	54	54	54	54	54	54
	ステアリン酸マグネシウム	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	合計	600	600	600	600	600	600	600	600	600

【0024】Ｌ－メントール、ステアリン酸マグネシウムを除いた表１記載の各成分を秤量し、混合、粉碎（ヤリヤ粉碎機、ヤリヤ機械社製）して得られた混合粉末を、結合剤として水を用いて攪拌造粒（バーチカルグラニュレーターＶＧ－５、パウレック社製）、流動乾燥（ＦＬＯ－１、フロイント社製）した。得られた顆粒に乳鉢で粉碎したＬ－メントールとステアリン酸マグネシウムを処方量加えて均一に混合し、ロータリー式打錠機（コレクト１２ＨＵ、菊水製作所社製）を用いて、錠径１０ｍｍφ、１錠重量４００ｍｇのチュアブル錠を得た。これらを順次実施例１～９とした。

【0025】（比較例１～１１）表１に記載の実施例１～９において、Ｌ－メントールの代わりにマンニトール

を増量した処方で、実施例１～９に準拠し１錠重量４００ｍｇのチュアブル錠を得た。これらを順次比較例１～９とした。また、実施例１において、ステビアの代わりにマンニトールを増量した処方で、実施例１に準拠し１錠重量４００ｍｇのチュアブル錠を得た。これを比較例１０とした。また、実施例１において、ステビアとマンニトールの代わりにショ糖を増量した処方で、実施例１に準拠し１錠重量４００ｍｇのチュアブル錠を得た。これを比較例１１とした。

【0026】（実施例１０～１５）表２に本発明の製剤の処方である実施例１０～１５を示した。

【0027】

【表２】

実施例 10～15		10	11	12	13	14	15
処方 (g)	無水カフェイン	75	75	75	75	75	75
	Ｌ－メントール	5	5	5	5	5	5
	ステビア	5	5				
	リカルボン酸ナトリウム			5	5		
	リカルボン酸二ナトリウム					5	5
	アスカルベート	5		5		5	
	スクラロース		2		2		2
	マンニトール	351	354	351	354	341	354
	トウモロコシデンプン	100	100	100	100	100	100
	ヒドロキシプロピルセルロース	54	54	54	54	54	54
	ステアリン酸マグネシウム	5	5	5	5	5	5
	合計	600	600	600	600	600	600

【0028】これらの処方に関して、実施例１に準拠し、１錠重量４００ｍｇのチュアブル錠を得た。これらを順次実施例１０～１５とした。

【0029】（比較例１２）実施例１０において、Ｌ－メントールの代わりにマンニトールを増量した処方で、実施例１０に準拠し１錠重量４００ｍｇのチュアブル錠を得た。これを比較例１２とした。

【0030】（実施例１６）実施例１０の打錠前顆粒を１包内容量８００ｍｇになるように分包し、散剤を得た。これを実施例１６とした。

【0031】（実施例１７）表３に本発明の製剤の処方である実施例１７を示した。

【0032】

【表３】

実施例 17		
処方 (g)	無水カフェイン	15
	l-メントール	5
	ステビア	5
	アスパルテーム	5
	マンニトール	229
	結晶セルロース	240
	クロスカットン	35
	ステアリン酸マグネシウム	5
合計		600

【0033】 l-メントール、ステアリン酸マグネシウムを除いた上記の各成分を秤量し混合、粉碎して得られた混合粉末を、結合剤として水を用いて流動層造粒、乾燥（FLO-1、フロイント社製）した。得られた顆粒に乳糖で粉碎した l-メントールとステアリン酸マグネ

シウムを処方量加えて均一に混合し、ロータリー式打錠機を用いて、錠径 11mmφ、1錠重量 400mg、崩壊時間 20秒の口腔内速崩壊錠を得た。これを実施例 17とした。

【0034】（実施例 18～23）表 4 に本発明の製剤の処方である実施例 18～23 を示した。l-メントール、ステアリン酸マグネシウムを除いた各成分を秤量し混合、粉碎して得られた混合粉末を結合剤として水を用いて攪拌造粒、流動乾燥した。得られた顆粒に乳糖で粉碎した l-メントールとステアリン酸マグネシウムを処方量加えて均一に混合し、ロータリー式打錠機を用いて、表 4 に示した錠径、1錠重量のチュアブル錠を得た。これらを順次実施例 18～23 とした。

【0035】

【表 4】

実施例 18～23		18	19	20	21	22	23
処方 (g)	アスコルビン酸カルシウム	90					
	パントテン酸カルシウム	10	10				
	硝酸チアミン	5	5				
	リボフラビン	3	3				
	塩酸ピリドキシン	7	7				
	ニコチン酸アミド	25	25				
	アマル酸第一鉄	15					
	ヒロリン酸第二鉄		80				
	無水カフェイン				10	15	
	マレイン酸カルシウムナリキミン					6	
	dl-マレイン酸クロロフェニラミン				1		
	塩酸フェニルプロパノールアミン					45	
	塩酸メチルエフェドリン				10		
	塩酸メグロシン			75			
	アセトアミノフェン				150		
	リン酸ジヒドロコデイン				4		
	ウルリデ・オキシコル酸						20
	クエン酸ナトリウム						15
	ショウキョウ末						20
	センブリ末						10
	キップ乾燥エキス末						10
	l-メントール	5	5	5	5	5	5
	ステビア	5	5	5	5	5	5
	アスパルテーム	5	5	5	5	5	5
	マンニトール	271	296	351	251	300	351
	トウモロコシデンプン	100	100	100	100	100	100
	ヒドロキシプロピルセルロース	54	54	54	54	54	54
	ステアリン酸マグネシウム	5	5	5	5	5	5
	合計	600	600	600	600	600	600
錠径 (mmφ)		12	12	8	10	8	8
1錠重量 (mg)		600	600	200	400	200	200

【0036】〔官能評価試験〕実施例および比較例で得られたチュアブル錠、散剤、口腔内速崩壊錠について、計 10 名のパネラーにより苦味（エグ味）の官能評価試

験を実施した。試験結果を表 5 に示す。なお、官能評価は、苦味（エグ味）の強さを以下の基準により数値化して比較した。

苦味の評価
 苦くない 1点
 少し苦い 2点
 苦い 3点

非常に苦い 4点
 【0037】
 【表5】

実施例 1	2.6	実施例 16	1.8	比較例 1	4.0
実施例 2	2.4	実施例 17	1.6	比較例 2	4.0
実施例 3	2.5	実施例 18	1.4	比較例 3	3.9
実施例 4	2.6	実施例 19	1.8	比較例 4	4.0
実施例 5	2.8	実施例 20	1.0	比較例 5	4.0
実施例 6	2.4	実施例 21	2.1	比較例 6	3.8
実施例 7	2.3	実施例 22	1.5	比較例 7	3.8
実施例 8	2.3	実施例 23	1.5	比較例 8	3.9
実施例 9	2.3			比較例 9	3.8
実施例 10	1.2			比較例 10	3.8
実施例 11	1.2			比較例 11	3.6
実施例 12	1.4			比較例 12	3.5
実施例 13	1.3				
実施例 14	1.6				
実施例 15	1.6				

【0038】実施例1～9と比較例1～12の比較から、無水カフェイン由来の苦味は、メントール、並びにステビア抽出物、アスパルテーム、グリチルリチン酸またはその塩、サッカリンまたはその塩、およびスクラロースからなる群より選ばれる1種または2種以上の甘味剤を配合した場合のみマスキングできることが判った。また、実施例10～15と実施例1～9との比較から、甘味剤として特に、ステビア抽出物、グリチルリチン酸またはその塩、サッカリンまたはその塩のいずれか1種とアスパルテームまたはスクラロースを組み合わせる場合の配合した場合のマスキング効果は、甘味剤を単独で配合した場合、あるいは他の甘味剤の組み合わせによる場合よりも顕著なマスキング効果を発揮することが判った。さらに、実施例16および17により、本発明はチュアブル錠のみならず、散剤、口腔内速崩壊錠といった剤形にも適応できることが判った。また、実施例18～

23により、本発明は不快な味を有する成分として、ニコチン酸アミド、アスコルビン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、ビタミンB1（硝酸チアミン）、ビタミンB2（リボフラビン）、ビタミンB6（塩酸ピリドキシン）、鉄化合物（フマル酸第一鉄、ピロリン酸第二鉄）、無水カフェイン、アセトアミノフェン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸メクリジン、塩酸メチルエフェドリン、マレイン酸クロロフェニラミン、マレイン酸カルビノキサミン、リン酸ジヒドロコデイン、ウルソデオキシコール酸、センブリ、ゲンチアナ、ショウキョウ、ホップに適応できることが判った。

【0039】

【発明の効果】本発明により、薬物の不快な味が簡易にマスキングされ、服用性良好な経口用固形製剤を提供することが可能となった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷
 A61K 47/46

識別記号

FI
 A61K 47/46

テマコード (参考)

(72) 発明者 牧 亨
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 西村 和生
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内